

Exposé des Faits et Motifs (Règle 76c) CBE)

Il est formé par la présente opposition au brevet européen n° 1 585 497 B1 (numéro de dépôt 03782368.9) délivré le 26 mars 2008 au nom de Intervet International BV.

L'opposante considère que l'objet du brevet EP 1 585 497 tel que défini par ses revendications 1 à 10 n'est pas brevetable aux termes des articles 52 à 56 CBE (article 100(a) CBE), ainsi qu'au terme de l'article 100(b) CBE.

Il est en conséquence requis :

1. que l'opposition soit déclarée recevable ;
2. que le brevet EP 1 585 497 B1 soit révoqué dans sa totalité ;
3. que l'Opposante soit informée de l'avis de la Division d'Opposition pour le cas où celle-ci envisagerait de maintenir le brevet sous une forme éventuellement modifiée, afin de faire valoir sa position avant toute décision définitive ; et
4. à titre subsidiaire, une Procédure Orale conformément à l'article 116(1) de la CBE, pour le cas où la Division d'Opposition envisagerait de maintenir le brevet EP 1 585 497 B1, même sous forme modifiée.

1. Art antérieur :

Le brevet opposé revendique la priorité suivante :

EP 02080265 du 16 décembre 2002

La présente opposition s'appuie sur les documents suivants :

D1 : US 4,112,073 ; "Medicinal composition comprising Adrenal Cortical Hormone and Thyroid Stimulating Hormone releasing Hormone" ; Takeda Chemical Industries, Ltd., publié le 5 septembre 1978

D2 : Lohuis J.A.C.M et Al. : "Effect of Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on *Escherichia coli* Endotoxin-Induced Mastitis in the Cow"; J. of Dairy Science, (Jan 1989) Amer. Dairy Science Assoc. V72, Ni, p.241-249

D3 : Farnsworth, R.J. et Al. : "The Effect of Penicillin, Dihydrostreptomycin and Prednisolone Treatment of Experimental *Candida krusei* Infections of the Mammary Glands of Dairy Cattle"; Canadian J. of Comparative Medicine-Revue. (July 1975) V39, N3, p.340-348

D4 : Hornish, R.E. et Al. : "Cephalosporins in Veterinary Medicine - Ceftiofur Use in Food Animals" (July 2002) Current Topics in Medicinal Chemistry. Bentham Sci. Pub. V2, N7, p.717-731, NL

D5: Shpigel N.Y. et Al. : "Efficacy of Cefquinome for Treatment of Cows with Mastitis Experimentally Induced Using *Escherichia Coli*" J. Dairy Sci. 80:318-325

D6 : Matsuda, K. : "Combination Chemotherapy for *Klebsiella Mastitis*", Journal of Veterinary Medicine, Japan, 1995, Vol.48, No. 12, pp. 985-988 [Abstract]

D7 : The Merck Veterinary Manual, Eight edition, p. 1825-1829

D8 : Geleta, J.N. et Al. : "Excretion of [³H]prednisolone in clinically normal and experimentally infected bovine udders", Am. J. Vet. Res., Vol 45, No. 8, August 1984.

D9 : Breitschwerdt E.B et Al. : "Prednisolone at Anti-Inflammatory or Immunosuppressive Dosages in Conjunction with Doxycycline Does Not Potentiate the Severity of *Rickettsia rickettsii* infections in Dogs"; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Jan 1997, Vol. 41, No1, p. 141-147

D10 : J. A. Orden et Al : In vitro Activities of Cephalosporins and Quinolones against *Escherichia coli* Strains Isolated from Diarrheic Dairy Calves; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, March 1999, Vol. 43, No 3, p.510-513

D11: Summary of Product Characteristics of Product CEPHAGUARD LC, AMM de 2001

D12: Rapport sur la prednisolone émis par le "Committee for veterinary medicinal products", EMEA/MRL/629/99-FINAL, publié en juillet 1999

En cas d'éventuelles contestations de la part du Titulaire sur les définitions, fonctions ou utilisations des différents produits qui sont décrits et mis en œuvre dans les références indiquées ci-dessus, l'Opposant se réserve alors le droit de fournir tout document complémentaire prouvant ces définitions, fonctions ou utilisations.

Par ailleurs, l'Opposant se réserve le droit de produire dans le cadre de la présente opposition tout nouveau document appelé à contredire, infirmer ou nuancer des positions ou des affirmations que le Titulaire serait amené à prendre ou avancer dans ses futures réponses, et de façon plus générale, de produire tout nouveau document rendu nécessaire pour le bon déroulement de la procédure engagée.

La présente Opposition s'appuie également sur l'art antérieur cité ou encore considéré comme connu et admis par le Titulaire dans le texte même du brevet opposé.

La présente opposition s'appuie enfin sur les connaissances générales de base de l'homme du métier dans le domaine de la chimie et de la pharmacie vétérinaire.

Dans ce qui suit, le brevet EP 1 585 497 tel que délivré sera dénommé "brevet opposé"

2. Objet du brevet opposé :

L'objet du brevet opposé concerne une composition pharmaceutique pour l'administration intramammaire à un mammifère non-humain pour le traitement de la mammite qui démontre un effet anti-inflammatoire amélioré sans l'inconvénient de l'immunosuppression.

De façon plus précise, la revendication 1 du brevet opposé vise une composition pharmaceutique pour l'administration intramammaire à un mammifère non-humain, comprenant une céphalosporine, de la prednisolone et un porteur ou support pharmaceutiquement acceptable, caractérisée en ce que la composition comprend au moins 20 mg de prednisolone par dose unitaire.

La revendication dépendante 2 vise une forme de réalisation particulière de la composition objet de la revendication 1 et précise que la céphalosporine est la céphapirine.

La revendication 3, dépendante de la revendication 2, indique que la céphalosporine est le sel de sodium de la céphapirine.

La revendication 4, dépendante de la revendication 1, vise une autre forme de réalisation de la composition objet de la revendication 1, et précise que la céphalosporine est la cefquinome.

La revendication 5, dépendante de la revendication 4, précise que la céphalosporine est le sulfate de cefquinome.

La revendication 6, dépendante de l'une quelconque des revendications 1 à 5, indique que la composition pharmaceutique comprend de la prednisolone en une quantité de 20 à 40 mg par dose unitaire.

La revendication 7, dépendante de la revendication 6, précise que la composition comprend de la prednisolone en une quantité de 20 à 30 mg par dose unitaire.

La revendication 8, dépendante de l'une quelconque des revendications 1 à 6, indique que la composition comprend de la céphalosporine en une quantité de 10 à 500 mg par dose unitaire.

Le brevet opposé vise également, selon la revendication 9, un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon les revendications qui la précèdent comprenant les étapes consistant à mélanger une huile et facultativement des additifs et à mettre en suspension la céphalosporine et la prednisolone dans un porteur ou un support.

Enfin, selon la revendication 10 indépendante, le brevet opposé vise également l'utilisation d'une céphalosporine et de prednisolone pour la fabrication d'un médicament comprenant au moins 20 mg de prednisolone par dose unitaire pour le traitement de la mammite chez les mammifères non humains.

3. Argumentation :

3.1. Le brevet européen n'expose pas l'invention de manière suffisamment claire et complète pour qu'un Homme du métier puisse l'exécuter (Art. 100b) CBE).

3.1.1. Le brevet opposé vise une composition destinée au traitement de la mammite des mammifères non humains comprenant au moins 20 mg de prednisolone par dose unitaire et un antibiotique.

Il est connu de l'homme du métier que la mammite est une infection de la glande mammaire chez les mammifères, qui est presque toujours due aux effets d'une infection par des germes pathogènes bactériens ou mycosiques. Bien qu'elle ait une énorme importance économique chez les vaches laitières, la mammite peut atteindre d'autres espèces, de la souris à l'éléphant en passant par les lapins et les animaux domestiques tels que les chiens et les chats.

L'homme du métier sait également que la posologie d'une composition pharmaceutique est différente selon l'animal à traiter. Cette posologie est dépendante du poids de l'animal, de sa taille et de sa physiologie.

Cela est d'ailleurs notamment confirmé par les documents suivants :

- D1, colonne 4, lignes 1 à 27 qui indique de façon claire que :

« The dosage of the medicinal composition of this invention is determined according to the subject mammal, the purpose of administration, the route of administration and other factors. (...) »

More particularly, for large animals such as cattle and horses, the preferred dose is 50 to 200 mg of prednisolone, (...). For intermediate animals such as pigs and sheep, the preferred dose is 10 to 50 mg of prednisolone, (...). For small animals such as dogs and cats, it is desirable to give 1 to 20 mg of prednisolone, (...). Generally, the medicinal composition of this invention is applied once daily, normally for one to several days. If necessary, it may be given over an extended period of time at a frequency of once to twice weekly. »

- D7, page 1829 lignes 3 à 6, qui enseigne que :

« La réponse de chacun des animaux et la gravité de la maladie est variable, la posologie doit donc être établie pour chaque animal (...) »

- D9, page 142, colonne 1, lignes 2 à 9 qui indique que :

« Because of variations in body weight, the dosage of drug administered differed slightly among dogs within a group. The mean body weight of the 12 dogs in the three treatment groups was 9.9 kg, with a range from 7.1 to 13.6 kg. The mean doxycycline dosage for the 12 dogs was 5.1 mg/kg of body weight given orally at 12-h intervals (total daily dose, 10.2 mg/kg). The mean anti-inflammatory prednisolone dose was 0.57 mg/kg given orally once daily in the morning, and the mean immunosuppressive prednisolone dosage was 2.0 mg/kg given orally at 12-h intervals. »

Le brevet donne certes des exemples de doses pour le traitement de la mammite chez les vaches, toutefois, le brevet ne donne aucune indication à l'homme du métier qui lui permette de traiter des mammifères de très grandes tailles tels que les éléphants, des mammifères de tailles moyennes tels que les brebis ou des mammifères de petites tailles tels que des souris.

L'homme du métier, à la lecture du brevet opposé, comprend que la dose unitaire correspond à la dose comprise dans un injecteur intramammaire qui sera administré dans chaque quartier.

Or, le nombre de mamelles et de quartiers par mamelle diffère selon les animaux à traiter. Aussi, comment traiter une souris, qui possède cinq paires de mamelles, avec une dose unitaire selon l'enseignement du brevet ?

Si on administre la composition revendiquée par le brevet opposé avec une dose minimum de prednisolone, à savoir 20 mg, dans chaque quartier d'une souris, celle-ci recevra une dose totale de prednisolone de 200 mg. Si la souris survie à ce traitement, il y a de forte chance de voir apparaître des effets secondaires de la prednisolone.

L'apparition des effets toxiques de la prednisolone va être différente en fonction de la quantité totale de prednisolone administrée et de la taille de l'espèce cible. Il est donc très difficile pour l'homme du métier d'adapter la composition revendiquée par le brevet opposé à tous les mammifères non humains.

A la lecture du brevet opposé, l'Homme du métier est donc incapable de traiter de façon efficace et appropriée tous les mammifères non-humains sans obtenir les effets néfastes de la prednisolone décrits dans l'art antérieur. Il lui est donc impossible de reproduire l'invention dans toute l'étendue des revendications.

De plus, la quantité de composition revendiquée par le brevet opposé, à administrer dans le quartier, est calculée en fonction de la quantité de prednisolone à incorporer et des solvants utilisés et non en fonction de l'espèce cible. Ceci oblige l'homme du métier à concevoir une composition dont la quantité est peut-être adéquate pour des animaux de grandes tailles mais qui semble difficile à administrer à des mammifères de petite taille telles qu'une souris ou un lapin.

Il semble en effet impossible d'administrer une composition de 6 à 8 g (quantité des compositions intramammaires décrites dans le brevet opposé paragraphe [0034]) dans chaque quartier d'une souris ou d'un lapin.

En utilisant des seringues contenant 1g (quantité minimale envisagée par le brevet opposé) pour traiter tous les quartiers d'une souris en lactation (dont le poids moyen est de 20 g), il

faudrait administrer 10 g de composition, soit 50% du poids total de l'animal, ce qui paraît être inconcevable.

Il semble également difficile pour l'homme du métier sans effort excessif de mettre au point une composition de faible volume par injecteur apte à être administrée à des animaux de petites tailles étant donné qu'il doit au moins y incorporer 20 mg de prednisolone.

De ce fait, l'objet revendiqué de l'invention, qui vise des compositions pour le traitement de mammifères non humains, est défini de manière si large qu'un Homme du métier ne peut pas, sur la base de l'enseignement du brevet, exécuter l'invention pour tous ces mammifères non humains.

3.1.2. Par ailleurs, le brevet opposé cite, à la page 2, paragraphe [0014], un art antérieur (D2) qui enseigne que des compositions contenant 40 mg par dose unitaire de prednisolone n'ont pas d'effet secondaire immunosuppresseur. Puis, au paragraphe suivant, le brevet enseigne que les effets secondaires immunosuppresseurs connus de la prednisolone ont empêché jusqu'ici des dosages plus élevés, spécialement dans les produits pour le traitement des mammites induites par les bactéries.

L'homme du métier comprend donc qu'il est déconseillé de mettre plus de 40 mg de prednisolone dans les compositions pour lutter contre les mammites induites par des bactéries. Cependant, au final, le brevet opposé divulgue et revendique des doses comprenant plus de 20 mg de prednisolone.

L'homme du métier sait également que les effets secondaires immunosuppresseurs de la prednisolone sont proportionnels à la quantité de prednisolone administrée et dépendent, pour une quantité donnée de prednisolone administrée, de la taille de l'animal. Bien évidemment, les effets d'une même dose de prednisolone chez un animal de petite taille seront supérieurs aux effets d'une même dose chez un animal de grande taille.

Ainsi, le choix d'une dose minimale de 20 mg par dose unitaire apparaît tout simplement arbitraire et n'est à aucun moment justifié et le brevet européen n'expose pas l'invention

de manière suffisamment claire et complète pour qu'un Homme du métier puisse l'exécuter.

3.2. L'objet du brevet n'est pas brevetable pour défaut de nouveauté et défaut d'activité inventive (Art. 100a) CBE.

3.2.1. L'objet du brevet n'est pas brevetable pour défaut de nouveauté (Art. 100a) CBE.

L'objet revendiqué de l'invention objet du brevet opposé n'est pas nouveau au regard de D1.

En effet, le document D1 divulgue une composition pharmaceutique dont les applications exclusives concernent le domaine vétérinaire. Une des applications de cette composition concerne le traitement de la mammite chez la vache. Le traitement de cette pathologie peut être effectué par administration intramammaire par infusion (colonne 2, lignes 34-35).

La composition de D1 comporte avantageusement trois actifs et un vecteur pharmaceutiquement acceptable. Les trois actifs sont les suivants : une « TSH-releasing hormone », un corticoïde et avantageusement un produit médicinal, qui peut être une vitamine, ou alors un antibiotique.

Le corticoïde préféré est la prednisolone et des antibiotiques préférés sont des céphalosporines.

D1 est particulièrement intéressant car il enseigne que les doses de prednisolone doivent être adaptées à la taille des animaux traités. Pour les gros animaux (les vaches par exemple), les doses de prednisolone sont de 50 à 200 mg. Pour les animaux dits moyens, les doses sont plus faibles : de 10 à 50 mg. Pour la lecture de cet enseignement, on se rapportera au premier paragraphe de la colonne 4 du document.

En ce qui concerne la revendication 1, on notera que D1 divulgue une composition pharmaceutique pour l'administration intramammaire à un mammifère non humain, comprenant une céphalosporine (colonne 3, ligne 34), de la prednisolone et un support pharmaceutiquement acceptable (colonne 3, lignes 11 à 13), avec une concentration en prednisolone d'au moins 20 mg/dose unitaire (cf. ci-dessus).

On notera que le fait que D1 enseigne une composition comportant, non seulement, de la prédnisolone et une céphalosporine, mais aussi, une TSH-releasing hormone ne peut être un argument valablement retenu par le titulaire du brevet, pour tenter de montrer la nouveauté de l'objet revendiqué de l'invention en revendication 1. En effet, la revendication 1, telle que rédigée, n'est absolument pas limitée à une composition comprenant deux actifs. De ce fait, une composition de l'art antérieur telle que celle divulguée dans D1 enseignant une composition comprenant à la fois de la prednisolone, une céphalosporine et de la TSH-releasing hormone peut tout à fait être opposée à l'encontre du brevet opposé.

Ainsi, D1 divulgue l'objet de la revendication 1 qui est donc dépourvue de nouveauté au sens de l'article 54 de la CBE.

D1 décrit également les caractéristiques suivantes (la revendication de la composition dont l'objet porte sur ces caractéristiques techniques figure entre parenthèses) :

- D1 décrit que les céphalosporines utilisables incluent les sels et dérivés de céphalosporine (colonne 3, ligne 37) (revendications 2 à 5) ;
- D1 divulgue des doses de prednisolone utilisables entre 10 et 50 mg (colonne 4 ligne 15) (revendications 6 et 7) ;
- D1 divulgue la présence de céphalosporine dans des doses efficaces qui implicitement sont comprises dans une quantité allant de 10 à 500 mg (revendication 8)

Ainsi, les revendications 2 à 8 sont dépourvues de nouveauté eu égard à D1.

Selon un mode de préparation particulier décrit dans D1, la préparation de la composition pharmaceutique comprend les étapes consistant à mélanger une huile (white petroleum,

colonne 4 ligne 55) et à mettre en suspension la céphalosporine et la prednisolone dans un vecteur pharmaceutique acceptable.

La revendication 9 n'est pas nouvelle au regard de D1.

Enfin, il ressort de D1 qu'il divulgue l'utilisation d'une céphalosporine et de prednisolone pour la fabrication d'un médicament comprenant au moins 20 mg de prednisolone/dose unitaire pour le traitement de la mammite chez les mammifères non humains. La revendication 10 est donc dépourvue de nouveauté.

Par conséquent, les revendications 1 à 10 sont dépourvues de nouveauté et ne satisfont pas aux exigences de l'article 54 de la CBE.

3.2.2. L'objet du brevet n'est pas brevetable pour défaut d'activité inventive (Art. 100a CBE).

Si la Division d'Opposition venait à considérer, malgré les arguments développés au point 3.2.1 ci-dessus, que l'objet des revendications 1 à 10 du brevet opposé satisfait aux exigences de l'article 54 CBE, alors ces mêmes revendications devraient être considérées comme dépourvues d'activité inventive.

3.2.2.A. Revendications 1 à 10

Le problème technique que semble proposer de résoudre le brevet opposé est la mise au point de compositions pharmaceutiques à administration intramaminaire pour le traitement des mammites cliniques montrant une efficacité anti-inflammatoire améliorée sans les inconvénients d'immunosuppression (cf. brevet opposé, [0016]).

Le titulaire du brevet opposé soutient que le principal effet indésirable des corticostéroïdes (*i.e.* la prednisolone), dans différentes applications, est l'effet suppressif sur le système immunitaire de l'hôte, notamment par la diminution de certaines réponses cellulaires et

humorales du système immunitaire de l'hôte (cf. brevet opposé, [0009]). Il est en effet indiqué à la page 1826 ligne 8 à 10 de **D7** (auquel fait référence le brevet opposé page 2, ligne 33) que l'action immunosuppressive des glucocorticoïdes se manifeste par une diminution de l'immunité à médiation cellulaire et par la réduction de la production d'anticorps.

Cependant, **D7** n'indique ni ne suggère les doses à partir desquelles ces effets d'immunosuppression des glucocorticoïdes apparaissent. Les doses d'une éventuelle toxicité de la prednisolone ne sont pas non plus mentionnées dans le document **D12** qui est une ligne directrice de l'EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) concernant l'utilisation de la prednisolone dans les médicaments vétérinaires et qui ne fait pas référence à ces prétendus effets suppressifs sur le système immunitaire.

Ainsi, à la fois le Titulaire et l'art antérieur sont donc complètement silencieux sur les doses à partir desquelles apparaîtraient les effets d'immunosuppression des glucocorticoïdes. Par ailleurs, on ignore si ces doses sont dépendantes de l'espèce considérée.

Néanmoins, le titulaire du brevet opposé postule que les effets immunosuppressifs de la prednisolone apparaîtraient à une dose supérieure à la dose usuelle utilisée dans les produits du marché (brevet opposé, [0010]) à savoir 10 mg de prednisolone par quartier infecté. Toutefois, à aucun moment dans la description ou dans les exemples, le titulaire du brevet opposé n'apporte la preuve par des références à des articles scientifiques ou par des essais, que les compositions intramammaires à base de prednisolone dans une quantité supérieure à la dose usuelle présentent effectivement un effet immunosuppressif.

Au contraire, l'état de la technique enseigne que des compositions intramammaires contenant 40 mg de prednisolone ne présentent pas d'effet immunosuppressif (**D2**, Figure 3).

Les documents **D6** et **D1** enseignent également l'utilisation de doses supérieures à 20 mg de prednisolone, sans mentionner d'effets immunosuppressifs.

Aussi, en vertu de la jurisprudence des chambres de recours, les prétendus avantages qui sont invoqués par le titulaire du brevet/demandeur par rapport à l'état de la technique le plus proche, mais qui ne sont pas étayés par des preuves suffisantes, ne peuvent pas être pris en

considération pour déterminer le problème à la base de l'invention et donc pour apprécier l'activité inventive (cf. T20/81, JO 1982, 217 ; T181/82, JO 1984, 401 ; T 124/84 ; T152/93 ; T 912/94 ; T 284/96 ; T 325/97 ; T 355/97 ; T 1051/97 ; T 1213/03).

Par application de cette jurisprudence constante de l'OEB, le problème technique du brevet opposé doit donc être redéfini. Il s'agit de fournir une composition alternative aux performances cliniques améliorées par rapport aux compositions qui combinent de la prednisolone à un agent antibactérien et qui existent déjà sur le marché, comme mentionnées au paragraphe [0012] du brevet opposé.

Dans ces conditions, l'homme du métier, qui sait qu'il est connu d'associer un antibiotique et un anti-inflammatoire (cf. brevet opposé, [0012]) et qui connaît déjà des produits sur le marché contenant de la prednisolone pour des infusions intramammaires, aurait effectué des essais de routine pour trouver la combinaison d'actifs la plus efficace. Il serait tout naturellement arrivé au couple prednisolone/céphalosporine sachant notamment, d'après D4, D5 et D10, que les céphalosporines sont des antibiotiques de choix pour traiter les mammites par infusion intramammaire chez les vaches.

Concernant la dose de prednisolone envisagée, l'homme du métier, vétérinaire clinicien, aurait envisagé naturellement et sans effort inventif l'augmentation de la dose de prednisolone employée dans les produits de références du marché afin de disposer d'une composition contenant d'une part l'un des meilleurs antibiotiques (la céphalosporine) et exerçant un effet anti-inflammatoire supérieur à ceux de la concurrence. L'homme du métier n'aurait pas été dissuadé d'augmenter la dose de prednisolone employée dans les produits de références du marché en sachant qu'il pouvait aller aussi haut que 200 mg de prednisolone pour un animal de grande taille selon D1 (colonne 4, ligne 11), soit 50 mg de prednisolone par dose unitaire si la mamelle de l'animal a quatre pis (chaque pis recevant une dose unitaire), telle une vache par exemple.

Aussi, pour les raisons spécifiées ci-dessus, l'objet selon la revendication 1 de l'invention dans le brevet opposé n'est pas inventif au regard du document D1 seul, compte tenu des connaissances de l'homme du métier.

D1 décrit également les caractéristiques suivantes (la revendication de la composition dont l'objet porte sur ces caractéristiques techniques figure entre parenthèses) :

- D1 décrit que les céphalosporines utilisables incluent les sels et dérivés de céphalosporine (colonne 3, ligne 37) (revendications 2 à 5) ;
- D1 divulgue des doses de prednisolone utilisables entre 10 et 50 mg (colonne 4 ligne 15) (revendications 6 et 7) ;
- D1 divulgue la présence de céphalosporine dans des doses efficaces qui implicitement sont comprises dans une quantité allant de 10 à 500 mg (revendication 8)

Ainsi, les revendications 2 à 8 sont dépourvues d'activité inventive au regard de D1.

Selon un mode de préparation particulier décrit dans D1, la préparation de la composition pharmaceutique comprend les étapes consistant à mélanger une huile (white petroleum, colonne 4 ligne 55) et à mettre en suspension la céphalosporine et la prednisolone dans un vecteur pharmaceutique acceptable.

La revendication 9 est dépourvue d'activité inventive au regard de D1.

Enfin, il ressort de D1 qu'il divulgue l'utilisation d'une céphalosporine et de prednisolone pour la fabrication d'un médicament comprenant au moins 20 mg de prednisolone/dose unitaire pour le traitement de la mammite chez les mammifères non humains.

La revendication 10 est donc dépourvue d'activité inventive.

Par conséquent, l'objet revendiqué de l'invention aux revendications 1 à 10 n'est pas inventif au regard du document D1 seul, compte tenu des connaissances de l'homme du métier.

3.2.2.B. Revendications 1 à 8 de composition pharmaceutique et revendication 10 d'utilisation

- Combinaison du document D6 avec l'un des documents D10, D4 ou D5.

Le document **D6** est un document issu du Journal de Médecine Vétérinaire. Ce document, qui constitue l'état de la technique le plus proche à l'encontre de l'invention brevetée ici considérée, divulgue, dans son abrégé en langue anglaise, en page 988, une composition pharmaceutique pour infusion intramammaire à des mammifères non-humains comprenant 30 mg de prednisolone et une quinolone, l'enrofloxacine, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable. L'enrofloxacine est un antibiotique, pour le traitement de la mammite.

Partant de ce document, un problème technique objectif qui se pose à l'homme du métier est de disposer d'une composition comprenant 30 mg de prednisolone susceptible de traiter de manière efficace la mammite, en particulier, dans des cas où les quinolones montrent une moindre efficacité.

Le document **D10** compare les efficacités des céphalosporines et des quinolones, pour le traitement de la mammite. Il enseigne, en page 510, colonne 1, ligne 18-21, que les céphalosporines à large spectre d'action, telles que la cefquinome ont été approuvées pour le traitement de la mammite chez les bovins. L'étude comparative montre, en page 551, que 11 à 18 % des souches pathogènes testées d'E. Coli, susceptibles d'induire une mammite, sont résistantes à la quinolone particulière utilisée dans le document **D6**, c'est-à-dire, justement l'enrofloxacine, mais que, toutefois, la cefquinome est hautement efficace contre toutes les souches testées.

Ainsi, à la lecture de ce document, l'Homme du métier sera motivé pour remplacer l'enrofloxacine contenue dans la composition selon **D6** par de la cefquinome, et ainsi aboutir à la composition selon l'invention.

Les caractéristiques additionnelles des revendications 4 à 7 découlent à l'évidence soit des connaissances générales de l'homme du métier, soit des documents de l'état de la technique tels que notamment **D6** et **D10**.

L'utilisation objet de la revendication 10 diffère de l'enseignement de chacun des documents **D6** et **D10** pris séparément en ce que l'antibiotique est une céphalosporine. Cette mise en

œuvre particulière de la revendication 10 apparaît comme une alternative évidente à l'enseignement de chacun des documents D6 et D10.

De ce fait, l'objet revendiqué de l'invention aux revendications 1, 4 à 7 et 10 n'est pas inventif au regard d'une combinaison du document D6 avec le document D10. Il découle avec évidence d'une combinaison de ces documents.

Le document D4 décrit l'utilisation des céphalosporines pour le traitement des mammites chez les vaches. Il divulgue spécialement l'utilisation d'une première génération de céphalosporines telle que la céphapirine contre les *cocci* gram-positif (page 719, colonne 2, lignes 43 à 50) et l'utilisation d'une quatrième génération de céphalosporines telles que la cefquinome avec une efficacité plus importante sur une gamme plus large d'organismes (page 720, colonne 1.dernier paragraphe et colonne 2, premier paragraphe).

Compte tenu de ce qui a été dit ci-dessus au regard de D6, il apparaît évident à l'Homme du métier, qui cherche à disposer d'une composition comprenant un antibiotique et de la prednisolone, ladite composition étant efficace pour le traitement des mammites, de préparer une composition selon la revendication 1 comprenant notamment des céphalosporines telles que la céphapirine ou la cefquinome et au moins 20 mg/dose unitaire de prednisolone.

Les caractéristiques additionnelles des revendications 2 à 7 découlent à l'évidence soit des connaissances générales de l'homme du métier, soit des documents de l'état de la technique tels que notamment D6 et D4.

L'utilisation objet de la revendication 10 diffère de l'enseignement de chacun des documents D6 et D4 pris séparément en ce que l'antibiotique est une céphalosporine. Cette mise en œuvre particulière de la revendication 10 apparaît comme une alternative évidente à l'enseignement de chacun des documents D6 et D4.

L'objet revendiqué de l'invention aux revendications 1 à 7 et 10 n'est donc pas inventif au regard d'une combinaison du document D6 avec le document D4.

Le document **D5** décrit en particulier l'efficacité d'une composition intramammaire à base de 75 mg de cefquinome pour traiter les mammites à *Escherichia coli* des vaches laitières (D5 p 319, paragraphe "Treatment", ligne 4-18 ; page 321, table 1; et page 322, paragraphe "Discussion", ligne 6-11).

Aussi, compte tenu de ce qui a été dit ci-dessus au regard de **D6**, il apparaît évident à l'Homme du métier, de préparer une composition selon la revendication 1 comprenant notamment des céphalosporines telles que la cefquinome et au moins 20 mg/dose unitaire de prednisolone.

Les caractéristiques additionnelles des revendications 4 à 7 découlent à l'évidence soit des connaissances générales de l'homme du métier, soit des documents de l'état de la technique tels que notamment **D6** et **D5**.

L'utilisation objet de la revendication 10 diffère de l'enseignement de chacun des documents **D6** et **D5** pris séparément en ce que l'antibiotique est une céphalosporine. Cette mise en œuvre particulière de la revendication 10 apparaît comme une alternative évidente à l'enseignement de chacun des documents **D6** et **D5**.

L'objet revendiqué de l'invention aux revendications 1, 4 à 7 et 10 n'est donc pas inventif au regard d'une combinaison du document D6 avec le document D5.

- Combinaison du document D7 avec l'un des documents D1 ou D2.

Le document **D7** est un document de base auquel l'homme du métier se reporte couramment. Ce document décrit la pharmacologie des anti-inflammatoires dans la médecine vétérinaire et notamment des glucocorticoïdes. **D7** indique à la page 1827, paragraphe 4, qu'il est probable que « *certains effets secondaires des stéroïdes aient été surestimés* ». **D7** indique en outre (page 1828, deuxième paragraphe) que, « *lorsque l'infection bactérienne est la cause d'une réaction inflammatoire, les stéroïdes sont fréquemment administrés en association avec des antibiotiques adéquats* ».

Le problème technique objectif qui se pose, partant des compositions comprenant une association de stéroïdes et d'antibiotiques adéquats selon le document D7, consiste à définir la quantité de prednisolone adéquate pour le traitement efficace des mammites.

Le document D1 divulgue une composition pharmaceutique (colonne 1, ligne 6 à 7) pour l'administration intramammaire (colonne 2, ligne 35) à un mammifère non humain (voir colonne 4 lignes 10 à 20), comprenant une céphalosporine (colonne 3, ligne 34), de la prednisolone (colonne 2 ligne 1 à 2) et un vecteur pharmaceutiquement acceptable (colonne 3, lignes 11 à 13), avec une concentration en prednisolone d'au moins 20 mg/dose unitaire (voir colonne 4 ligne 11).

Ainsi, au regard de D1, l'Homme du métier, qui sait que les effets secondaires des stéroïdes sont probablement surestimés, est encouragé à préparer une composition selon la revendication 1 comprenant notamment une dose supérieure de prednisolone, notamment au moins 20 mg/dose unitaire, en association avec des antibiotiques tels que les céphalosporines, qui sont déjà largement connues pour leur effet dans le traitement des mammites des mammifère non-humains (cf. notamment l'enseignement de D4 tel qu'indiqué au paragraphe 2.2.1.5).

Les caractéristiques additionnelles des revendications 6 et 7 découlent à l'évidence soit des connaissances générales de l'homme du métier, soit des documents de l'état de la technique tels que notamment D7 et D1.

L'utilisation objet de la revendication 10 diffère de l'enseignement de chacun des documents D7 et D1 pris séparément en ce que l'antibiotique est une céphalosporine et l'anti-inflammatoire est la prednisolone. Cette mise en œuvre particulière de la revendication 10 apparaît comme une alternative évidente à l'enseignement de chacun des documents D7 et D1.

L'objet revendiqué de l'invention aux revendications 1, 6, 7 et 10 n'est pas inventif au regard d'une combinaison du document D7 avec le document D1.

Le document **D2** divulgue une composition pharmaceutique pour infusion intramammaire à des mammifères non-humains comprenant 40 mg de prednisolone dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable. (Table 1, lignes 4 à 7).

Compte tenu de ce qui a été dit ci-dessus au regard de **D7**, il est donc évident pour l'Homme du métier, par des expériences de routine, d'élaborer une composition contenant une concentration optimale de prednisolone selon la revendication 1, c'est-à-dire comprenant notamment au moins 20 mg/dose unitaire de prednisolone.

Les caractéristiques additionnelles des revendications 6 et 7 découlent à l'évidence soit des connaissances générales de l'homme du métier, soit des documents de l'état de la technique tels que notamment **D7** et **D2**.

L'utilisation objet de la revendication 10 diffère de l'enseignement de chacun des documents **D7** et **D2** pris séparément en ce que l'antibiotique est une céphalosporine et l'anti-inflammatoire est la prednisolone. Cette mise en œuvre particulière de la revendication 10 apparaît comme une alternative évidente à l'enseignement de chacun des documents **D7** et **D2**.

L'objet revendiqué de l'invention aux revendications 1, 6, 7 et 10 n'est pas inventif au regard d'une combinaison du document D7 avec le document D2.

- Combinaison du document D11 avec l'un des documents D1, D2 ou D6.

Le document **D11** est la fiche technique du produit Cephaguard LC, qui est un produit pharmaceutique, autorisé depuis 2001 notamment en Grande-Bretagne, pour le traitement des mammites à *E. coli* (point 4) des vaches (point 3). Ce produit se présente sous forme d'une seringue à destination intramammaire (point 6.4). Il comprend 75 mg de sulfate de cefquinome comme principe actif, par dose unitaire (point 2).

Le problème technique objectif qui se pose à l'homme du métier, partant des compositions comprenant de la cefquinome selon le document **D11**, consiste à trouver comment réduire l'inflammation chez les vaches atteintes de mammite.

La solution naturellement envisagée consiste à combiner un corticostéroïdes tel que la prednisolone (admis dans le brevet opposé au paragraphe [0005])

Le document **D1** divulgue une composition pharmaceutique (colonne 1, ligne 6 à 7) pour l'administration intramammaire (colonne 2, ligne 35) à un mammifère non humain (voir colonne 4 lignes 10 à 20), comprenant une céphalosporine (colonne 3, ligne 34), de la prednisolone (colonne 2 ligne 1 à 2) et un vecteur pharmaceutiquement acceptable (colonne 3, lignes 11 à 13), avec une concentration en prednisolone d'au moins 20 mg/dose unitaire (voir colonne 4 ligne 11).

D1 divulgue en outre les concentrations de prednisolone à administrer en fonction des animaux à traiter (colonne 4, lignes 1 à 27)

Compte tenu de ce qui a été dit ci-dessus au regard de **D1**, il est évident pour l'Homme du métier, de préparer une composition selon la revendication 1 comprenant notamment des céphalosporines telles que le sulfate de cefquinome, et une dose adéquate de prednisolone, c'est-à-dire d'au moins 20 mg/dose unitaire.

Les caractéristiques additionnelles des revendications 4 à 8 découlent à l'évidence soit des connaissances générales de l'homme du métier, soit des documents de l'état de la technique tels que notamment **D11** et **D1**.

L'utilisation objet de la revendication 10 diffère de l'enseignement de chacun des documents **D11** et **D1** pris séparément en ce qu'on ajoute comme anti-inflammatoire de la prednisolone. Cette mise en œuvre particulière de la revendication 10 apparaît comme une alternative évidente à l'enseignement de chacun des documents **D11** et **D1**.

L'objet revendiqué de l'invention aux revendications 1, 4 à 8 et 10 n'est pas inventif au regard d'une combinaison du document D11 avec le document D1.

Le document **D2** quant à lui divulgue une composition pharmaceutique pour infusion intramammaire à des mammifères non-humains comprenant 40 mg de prednisolone dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable. (Table 1, lignes 4 à 7).

Ainsi, en combinant **D11** avec **D2**, il est évident pour l'Homme du métier, de préparer une composition selon la revendication 1 comprenant notamment des céphalosporines telles que le sulfate de cefquinome, et une dose adéquate de prednisolone, c'est-à-dire d'au moins 20 mg/dose unitaire.

Les caractéristiques additionnelles des revendications 4 à 8 découlent à l'évidence soit des connaissances générales de l'homme du métier, soit des documents de l'état de la technique tels que notamment **D11** et **D2**.

L'utilisation objet de la revendication 10 diffère de l'enseignement de chacun des documents **D11** et **D2** pris séparément en ce qu'on ajoute comme anti-inflammatoire de la prednisolone. Cette mise en œuvre particulière de la revendication 10 apparaît comme une alternative évidente à l'enseignement de chacun des documents **D11** et **D2**.

L'objet revendiqué de l'invention aux revendications 1, 4 à 8 et 10 n'est pas inventif au regard d'une combinaison du document D11 avec le document D2.

Le document **D6**, divulgue, en page 988, une composition pharmaceutique pour infusion intramammaire à des mammifères non-humains comprenant 30 mg de prednisolone et de l'enrofloxacine, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

De même, en combinant **D11** avec **D6**, il est évident pour l'Homme du métier, de préparer une composition selon la revendication 1 comprenant notamment des céphalosporines telles que le sulfate de cefquinome, et une dose adéquate de prednisolone, c'est-à-dire d'au moins 20 mg/dose unitaire.

Les caractéristiques additionnelles des revendications 4 à 8 découlent à l'évidence soit des connaissances générales de l'homme du métier, soit des documents de l'état de la technique tels que notamment **D11 et D6**.

L'utilisation objet de la revendication 10 diffère de l'enseignement de chacun des documents **D11 et D6** pris séparément en ce que on ajoute comme anti-inflammatoire de la prednisolone. Cette mise en œuvre particulière de la revendication 10 apparaît comme une alternative évidente à l'enseignement de chacun des documents **D11 et D6**.

L'objet revendiqué de l'invention aux revendications 1, 4 à 8 et 10 n'est pas inventif au regard d'une combinaison du document D11 avec le document D6.

- Combinaison du document D3 avec les documents D2 et D4.

Le document **D3** nous enseigne une composition comprenant un antibiotique et un corticoïde (prednisolone) pour le traitement des glandes mammaires des vaches (voir l'abrégé et en page 341, colonne 1, paragraphe 2). **D3** divulgue également l'utilisation d'eau stérile comme diluant de 250 mg de dihydrostreptomycine comme agent antibactérien, et 10 mg de prednisolone (page 342, colonne 1, paragraphe 6) injectée dans le trayon des vaches (voir à la page 342, colonne 2, paragraphe 1).

Le document **D2** quant à lui divulgue une composition pharmaceutique pour infusion intramammaire à des mammifères non-humains comprenant 40 mg de prednisolone dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable. (Table 1, lignes 4 à 7).

Enfin, le document **D4** décrit l'utilisation des céphalosporines pour le traitement des mammites chez les vaches. Il suggère spécialement l'utilisation d'une première génération de céphalosporines telle que la céphapirine contre les *cocci* gram-positif (page 719, colonne 2, lignes 43 à 50) ou l'utilisation d'une quatrième génération de céphalosporines telles que la cefquinome avec une efficacité plus importante sur une gamme plus large d'organismes (page 720, colonne 1 dernier paragraphe et colonne 2, premier paragraphe).

Ainsi, étant donné que **D3** enseigne une composition de prednisolone et d'un agent antibactérien, que le document **D2** divulgue une dose efficace de prednisolone et que le document **D4** divulgue l'utilisation des céphalosporines en tant qu'agents antibactériens potentiels, l'homme du métier aurait été incité à combiner ces trois enseignements de l'art antérieur pour obtenir une composition thérapeutique efficace telle que celle revendiquée en revendication 1.

Les caractéristiques additionnelles des revendications 2 à 7 découlent à l'évidence soit des connaissances générales de l'homme du métier, soit des documents de l'état de la technique tels que notamment **D3**, **D2** et **D4**.

L'utilisation objet de la revendication 10 diffère de l'enseignement de chacun des documents **D3**, **D2** et **D4** pris séparément en ce que l'antibiotique est une céphalosporine. Cette mise en œuvre particulière de la revendication 10 apparaît comme une alternative évidente à l'enseignement de chacun des documents **D3**, **D2** et **D4**.

L'objet revendiqué de l'invention aux revendications 1 à 7 et 10 n'est pas inventif au regard d'une combinaison du document D3 avec les documents D2 et D4.

- Combinaison du document D7 avec les documents D2 et D4.

Etant donné que **D7** enseigne une combinaison de stéroïdes et d'un agent antibactérien (page 1828, deuxième paragraphe), que le document **D2** divulgue une dose efficace de prednisolone et que le document **D4** divulgue l'utilisation des céphalosporines en tant qu'agents antibactériens potentiels, l'homme du métier aurait été incité à combiner ces trois enseignements de l'art antérieur pour obtenir une composition thérapeutique selon la revendication 1 comprenant notamment une dose supérieure de prednisolone, notamment au moins 20 mg/dose unitaire, en association avec des antibiotiques tels que les céphalosporines.

Les caractéristiques additionnelles des revendications 2 à 7 découlent à l'évidence soit des connaissances générales de l'homme du métier, soit des documents de l'état de la technique tels que notamment **D7, D2 et D4**.

L'utilisation objet de la revendication 10 diffère de l'enseignement de chacun des documents **D7, D2 et D4** pris séparément en ce que l'antibiotique est une céphalosporine. Cette mise en œuvre particulière de la revendication 10 apparaît comme une alternative évidente à l'enseignement de chacun des documents **D7, D2 et D4**.

L'objet revendiqué de l'invention aux revendications 1 à 7 et 10 n'est pas inventif au regard d'une combinaison du document D7 avec les documents D2 et D4.

Les revendications 1 à 8 et la revendication 10 du brevet opposé ne satisfont donc pas aux exigences de l'article 56 de la CBE.

3.2.2.C. Revendication 9 de procédé.

L'objet de la revendication 9 porte sur un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 8 comprenant les étapes consistant à mélanger une huile et facultativement des additifs et à mettre en suspension la céphalosporine et la prednisolone dans un porteur ou un support.

- Combinaison du document D1 considéré seul ou en combinaison avec D8.

Le document **D8** décrit l'excrétion de la prednisolone chez les bovins après administration de produits contenant de la prednisolone en intramammaire. Il décrit notamment une composition contenant de la prednisolone dans de l'huile d'arachide (page 1577 colonne 1 *in fine*).

Ainsi, la combinaison de **D1** avec **D8** suggère et motive l'Homme du métier, partant de **D1**, pour mélanger une huile (et facultativement des additifs), et mettre en suspension la céphalosporine et la prednisolone dans un vecteur pharmaceutiquement acceptable, comme cela est revendiqué à la revendication 9.

Ainsi, compte tenu de ce qui a été dit ci-dessus au regard de **D1**, il est évident pour l'Homme du métier, de réaliser l'invention selon le procédé décrit à la revendication 9.

Il résulte de ce qui précède que l'objet de la revendication 9 n'implique pas d'activité inventive, cette revendication du brevet opposé ne satisfait pas aux exigences de l'article 56 CBE.

4. Conclusion :

L'analyse qui précède démontre que le brevet EP 1 585 497 B1 ne remplit pas toutes les conditions de brevetabilité requises par la CBE et doit donc être révoqué dans son intégralité.

Disclosure of Facts and Grounds (EPC Rule 76(c))

Opposition is hereby filed against European patent No. 1 585 497 B1 (filing number 03782368.9) granted on 26 March 2008 in the name of Intervet International BV.

The Opponent considers that the subject matter of patent EP 1 585 497 as defined by Claims 1 to 10 thereof is not patentable under the terms of EPC Articles 52 to 56 (EPC Article 100(a)) and also under the terms of EPC Article 100(b).

It is consequently requested:

1. that the opposition be declared admissible;
2. that patent EP 1 585 497 B1 be revoked in its entirety;
3. that the Opponent be informed of the Opposition Division's opinion should the latter envisage maintaining the patent in a possibly amended form, so that it can put forward its position before any definitive decision; and
4. in the alternative, oral proceedings in accordance with EPC Article 116(1), should the Opposition Division envisage maintaining patent EP 1 585 497 B1, even in amended form.

1. Prior art:

The contested patent claims the following priority:

EP 02080265 of 16 December 2002

The present opposition is supported by the following documents:

D1: US 4,112,073; "Medicinal composition comprising Adrenal Cortical Hormone and Thyroid Stimulating Hormone releasing Hormone"; Takeda Chemical Industries Ltd., published 5 September 1978

D2: Lohuis J.A.C.M. et al.: "Effect of Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on *Escherichia coli* Endotoxin-Induced Mastitis in the Cow", J. of Dairy Science, (Jan 1989) Amer. Dairy Science Assoc. V72, Ni, P.241-249

D3: Farnsworth, R.J. et al.: "The Effect of Penicillin, Dihydrostreptomycin and Prednisolone Treatment of Experimental *Candida krusei* Infections of the Mammary Glands of Dairy Cattle"; Canadian J. of Comparative Medicine-Revue. (July 1975) V39, N3, p.340-348

D4: Hornish, R.E. et al.: "Cephalosporins in Veterinary Medicine - Ceftiofur Use in Food

Animals" (July 2002) Current Topics in Medicinal Chemistry, Bentham Sci. Pub. V2, N7, p.717-731, NL

D5: Shpigel N.Y. et al.: "Efficacy of Cefquinome for Treatment of Cows with Mastitis Experimentally Induced Using *Escherichia Coli*" J. Dairy Sci. 80:318-325

D6: Matsuda, K.: "Combination Chemotherapy for *Klebsiella Mastitis*", Journal of Veterinary Medicine, Japan, 1995, Vol.48, No. 12, pp. 985-988 [Abstract]

D7: The Merck Veterinary Manual, Eighth edition, p. 1825-1829

D8: Geleta, J.N. et al.: "Excretion of [³H]prednisolone in clinically normal and experimentally infected bovine udders", Am. J. Vet. Res., Vol 45, No. 8, August 1984.

D9: Breitschwerdt E.B. et al: "Prednisolone at Anti-Inflammatory or Immunosuppressive Dosages in Conjunction with Doxycycline Does Not Potentiate the Severity of *Rickettsia rickettsii* infections in Dogs"; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Jan 1997, Vol. 41, No. 1, p. 141-147

D10: J. A. Orden et al.: In vitro Activities of Cephalosporins and Quinolones against *Escherichia coli* Strains Isolated from Diarrheic Dairy Calves; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, March 1999, Vol. 43, No. 3, p.510-513

D11: Summary of Product Characteristics of Product CEPHAGUARD LC, marketing authorization of 2001

D12: Report on prednisolone issued by the "Committee for veterinary medicinal products", EMEA/MRL/629/99-FINAL, published in July 1999.

In the event of any disputes on the part of the Proprietor regarding the definitions, functions or uses of the various products which are described and employed in the references indicated above, the Opponent then reserves the right to provide any additional document showing evidence of these definitions, functions or uses.

Moreover, the Opponent reserves the right to produce, in the context of the present opposition, any new document called upon in order to contradict, invalidate or qualify positions or assertions that the Proprietor might take or put forward in its future responses, and, more generally, to produce any new document made necessary for correct progression of

the proceedings brought.

The present opposition is also supported by the prior art cited or alternatively considered to be known and introduced by the Proprietor in the actual text of the contested patent.

Finally, the present opposition is supported by the basic general knowledge of those skilled in the art in the field of chemistry and veterinary pharmacy.

In the subsequent text, patent EP 1 585 497 as granted will be referred to as "contested patent".

2. Subject matter of the contested patent:

The subject matter of the contested patent relates to a pharmaceutical composition for intramammary administration to a nonhuman mammal for the treatment of mastitis, which demonstrates an improved anti-inflammatory effect without the drawback of immunosuppression.

More specifically, Claim 1 of the contested patent covers a pharmaceutical composition for intramammary administration to a nonhuman mammal, comprising a cephalosporin, prednisolone and a pharmaceutically acceptable carrier or support, characterized in that the composition comprises at least 20 mg of prednisolone per unit dose.

Dependent Claim 2 covers a particular embodiment of the composition which is the subject matter of Claim 1 and specifies that the cephalosporin is cephapirin.

Claim 3, which is dependent on Claim 2, indicates that the cephalosporin is the sodium salt of cephapirin.

Claim 4, which is dependent on Claim 1, covers another embodiment of the composition which is the subject matter of Claim 1, and specifies that the cephalosporin is cefquinome.

Claim 5, which is dependent on Claim 4, specifies that the cephalosporin is cefquinome sulphate.

Claim 6, which is dependent on any one of Claims 1 to 5, indicates that the pharmaceutical composition comprises prednisolone in an amount of 20 to 40 mg per unit dose.

Claim 7, which is dependent on Claim 6, specifies that the composition comprises prednisolone in an amount of 20 to 30 mg per unit dose.

Claim 8, which is dependent on any one of Claims 1 to 6, indicates that the composition comprises the cephalosporin in an amount of 10 to 500 mg per unit dose.

The contested patent also covers, according to Claim 9, a process for preparing a pharmaceutical composition according to the claims which precede it, comprising the steps of mixing an oil and optionally additives and suspending the cephalosporin and the prednisolone in a carrier or a support.

Finally, according to independent Claim 10, the contested patent also covers the use of a cephalosporin and of prednisolone for the manufacture of a medicament comprising at least 20 mg of prednisolone per unit dose for the treatment of mastitis in nonhuman mammals.

3. Arguments:

3.1. The European patent does not disclose the invention sufficiently clearly and completely for a person skilled in the art to be able to carry it out (EPC Article 100(b))

3.1.1. The contested patent covers a composition for the treatment of mastitis in nonhuman mammals, comprising at least 20 mg of prednisolone per unit dose and an antibiotic.

It is known by those skilled in the art that mastitis is an infection of the mammary gland in mammals, which is almost always due to the effects of an infection with bacterial or mycotic pathogenic microorganisms. Although it is of enormous economic importance in dairy cows, mastitis can affect other species, from the mouse to the elephant, including rabbits and domestic animals such as dogs and cats.

Those skilled in the art are also aware that the dosage of a pharmaceutical composition is different depending on the animal to be treated. This dosage depends on the weight of the animal, on its size and on its physiology.

This is, moreover, in particular confirmed by the following documents:

- D1, column 4, lines 1 to 27, which indicates clearly that:

"The dosage of the medicinal composition of this invention is determined according to the subject mammal, the purpose of administration, the route of administration and other factors. (...)"

"More particularly, for large animals such as cattle and horses, the preferred dose is 50 to 200 mg of prednisolone, (...). For intermediate animals such as pigs and sheep, the preferred dose is 10 to 50 mg of prednisolone, (...). For small animals such as dogs and cats, it is desirable to give 1 to 20 mg of prednisolone, (...). Generally, the medicinal composition of this invention is applied once daily, normally for one to several days. If necessary, it may be given over an extended period of time at a frequency of once to twice weekly."

- D7, page 1829, lines 3 to 6, which teaches that:

"The response of each of the animals and the seriousness of the disease is variable, the dosage should therefore be established for each animal (...)"

- D9, page 142, column 1, lines 2 to 9, which indicates that:

"Because of variations in body weight, the dosage of drug administered differed slightly among dogs within a group. The mean body weight of the 12 dogs in the three treatment groups was 9.9 kg, with a range from 7.1 to 13.6 kg. The mean doxycycline dosage for the 12 dogs was 5.1 mg/kg of body weight given orally at 12-h intervals (total daily dose, 10.2 mg/kg). The mean anti-inflammatory prednisolone dose was 0.57 mg/kg given orally once daily in the morning, and the mean immunosuppressive prednisolone dosage was 2.0 mg/kg given orally at 12-h intervals."

The patent admittedly gives examples of doses for the treatment of mastitis in cows. However, the patent gives no indication to those skilled in the art which enables them to treat very large mammals such as elephants, intermediate mammals such as ewes or small mammals such as mice.

Those skilled in the art, on reading the contested patent, understand that the unit dose corresponds to the dose included in an intramammary injector that will be administered into each quarter.

However, the number of udders and of quarters per udder differs according to the animals to be treated. Thus, how can one treat a mouse, which has five pairs of "udders" [mammary

organs], with a unit dose according to the teaching of the patent?

If the composition claimed by the contested patent is administered with a minimum dose of prednisolone, i.e. 20 mg, into each "quarter" of a mouse, said mouse will receive a total dose of prednisolone of 200 mg. If the mouse survives this treatment, there is a strong chance that side effects from the prednisolone will appear.

The appearance of the toxic effects of prednisolone will be different depending on the total amount of prednisolone administered and on the size of the target species. It is therefore very difficult for those skilled in the art to adapt the composition claimed by the contested patent to all nonhuman mammals.

On reading the contested patent, those skilled in the art are therefore incapable of effectively and appropriately treating all nonhuman mammals without obtaining the harmful effects of prednisolone described in the prior art. It is therefore impossible for them to reproduce the invention over the entire scope of the claims.

Furthermore, the amount of composition claimed by the contested patent, to be administered into the quarter, is calculated as a function of the amount of prednisolone to be incorporated and of the solvents used, and not as a function of the target species. This means that those skilled in the art must imagine a composition of which the amount is perhaps appropriate for large animals, but which appears to be difficult to administer to small mammals such as a mouse or a rabbit.

It in fact appears to be impossible to administer a composition of 6 to 8 g (amount of the intramammary compositions described in the contested patent, paragraph [0034]) into each "quarter" of a mouse or of a rabbit.

Using syringes containing 1 g (minimum amount envisaged by the contested patent) for treating all the quarters of a lactating mouse (the average weight of which is 20 g), it would be necessary to administer 10 g of composition, i.e. 50% of the total weight of the animal, which appears to be inconceivable.

It also appears to be difficult for those skilled in the art to develop, without undue burden, a composition of small volume per injector that can be administered to small animals given that they must at least incorporate therein 20 mg of prednisolone.

As a result, the claimed subject matter of the invention, which covers compositions for

the treatment of nonhuman mammals, is defined so broadly that those skilled in the art cannot, on the basis of the teaching of the patent, carry out the invention for all these nonhuman mammals.

3.1.2. Moreover, the contested patent cites, on page 2, paragraph [0014], a prior art (D2) which teaches that compositions containing 40 mg per unit dose of prednisolone have no immunosuppressive side effect. Then, in the next paragraph, the patent teaches that the known immunosuppressive side effects of prednisolone have up until now prevented higher dosages from being used, especially in products for the treatment of bacterially induced mastitis.

Those skilled in the art therefore understand that it is inadvisable to put more than 40 mg of prednisolone in compositions for combating bacterially induced mastitis. However, in the end, the contested patent discloses and claims doses comprising more than 20 mg of prednisolone.

Those skilled in the art are also aware that the immunosuppressive side effects of prednisolone are proportional to the amount of prednisolone administered and depend, for a given amount of prednisolone administered, on the size of the animal. Of course, the effects of a dose of prednisolone in a small animal will be greater than the effects of the same dose in a large animal.

Thus, the choice of a minimum dose of 20 mg per unit dose appears to be quite simply arbitrary and is at no time justified, and the European patent does not disclose the invention sufficiently clearly and completely for a person skilled in the art to be able to carry it out.

3.2. The subject matter of the patent is not patentable on the grounds of lack of novelty and lack of inventive step (EPC Article 100(a)).

3.2.1. The subject matter of the patent is not patentable on the grounds of lack of novelty (EPC Article 100(a)).

The claimed subject matter of the invention which is the subject matter of the contested patent is not novel from the viewpoint of D1.

This is because document D1 discloses a pharmaceutical composition, the exclusive uses of which involve the veterinary field. One of the uses of this composition relates to the treatment

of mastitis in cows. The treatment of this pathological condition can be carried out by intramammary administration by infusion (column 2, lines 34-35).

The composition of D1 advantageously comprises three active agents and a pharmaceutically acceptable vector. The three active agents are the following: a "TSH-releasing hormone", a corticosteroid and, advantageously, a medicinal product, which may be a vitamin or else an antibiotic.

The preferred corticosteroid is prednisolone and preferred antibiotics are cephalosporins.

D1 is particularly advantageous because it teaches that the doses of prednisolone should be adjusted to the size of the animals treated. For large animals (cows, for example), the prednisolone doses are 50 to 200 mg. For "intermediate" animals, the doses are lower: from 10 to 50 mg. For reading this teaching, reference will be made to the first paragraph of column 4 of the document.

As regards Claim 1, it will be noted that D1 discloses a pharmaceutical composition for intramammary administration to a nonhuman mammal, comprising a cephalosporin (column 3, line 34), prednisolone and a pharmaceutically acceptable support (column 3, lines 11 to 13), with a prednisolone concentration of at least 20 mg/unit dose (cf. above).

It will be noted that the fact that D1 teaches a composition comprising not only prednisolone and a cephalosporin, but also a TSH-releasing hormone, cannot be an argument validly held by the patent Proprietor in order to attempt to show novelty of the claimed subject matter of the invention in Claim 1. This is because Claim 1, as drafted, is absolutely not limited to a composition comprising two active agents. As a result, a prior art composition such as that disclosed in D1 teaching a composition comprising at the same time prednisolone, a cephalosporin and TSH-releasing hormone can absolutely be cited in opposition against the contested patent.

Thus, D1 discloses the subject matter of Claim 1, which therefore lacks novelty within the meaning of EPC Article 54.

D1 also describes the following features (the claim of the composition of which the subject matter relates to these technical features appears between parentheses):

- D1 describes that the cephalosporins that can be used include cephalosporin salts and derivatives (column 3, line 37) (Claims 2 to 5);
- D1 discloses prednisolone doses that can be used between 10 and 50 mg (column 4,

line 15) (Claims 6 and 7);

- D1 discloses the presence of cephalosporin in effective doses which are implicitly included in an amount ranging from 10 to 500 mg (Claim 8).

Thus, Claims 2 to 8 lack novelty in view of D1.

According to one particular method of preparation described in D1, the preparation of the pharmaceutical composition comprises the steps of mixing an oil (white petroleum, column 4, line 55) and suspending the cephalosporin and prednisolone in a pharmaceutically acceptable vector.

Claim 9 is not novel in view of D1.

Finally, it emerges from D1 that it discloses the use of a cephalosporin and a prednisolone for the manufacture of a medicament comprising at least 20 mg of prednisolone/unit dose for the treatment of mastitis in nonhuman mammals. Claim 10 therefore lacks novelty.

Consequently, Claims 1 to 10 lack novelty and fail to meet the requirements of EPC Article 54.

3.2.2. The subject matter of the patent is not patentable on the grounds of lack of inventive step (EPC Article 100(a)).

Should the Opposition Division come to consider, despite the arguments developed in point 3.2.1 above, that the subject matter of Claims 1 to 10 of the contested patent meets the requirements of EPC Article 54, then these same claims should be deemed to lack an inventive step.

3.2.2.A. Claims 1 to 10

The technical problem that the contested patent appears to address is the development of pharmaceutical compositions for intramammary administration for the treatment of clinical mastitis that display an improved anti-inflammatory effect without the drawbacks of immunosuppression (cf. contested patent, [0016]).

The Proprietor of the contested patent submits that the principal adverse effect of corticosteroids (i.e. prednisolone), in various indications, is the suppressive effect on the host immune system, in particular by decreasing certain cellular and humoral responses of the host

immune system (cf. contested patent, [0009]). It is in fact indicated, on page 1826, lines 8 to 10 of D7 (to which the contested patent makes reference on page 2, line 33), that the immunosuppressive action of glucocorticoids manifests itself through a decrease in cell-mediated immunity and through a reduced production of antibodies.

However, D7 neither indicates nor suggests the doses at which these immunosuppressive effects of glucocorticoids start to appear. The doses for possible prednisolone toxicity are not mentioned in document D12 either, this document being a guideline from the EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) concerning the use of prednisolone in veterinary medicaments and which does not make reference to these alleged suppressive effects on the immune system.

Thus, neither the Proprietor nor the prior art therefore make any mention of the doses at which the immunosuppressive effects of glucocorticoids would start to appear. Moreover, it is not known whether these doses are dependent on the species under consideration.

Nevertheless, the Proprietor of the contested patent postulates that the immunosuppressive effects of prednisolone would appear at a dose above the customary dose used in the products on the market (contested patent, [0010]), namely 10 mg of prednisolone per infected quarter. However, at no time in the description or in the examples does the Proprietor of the contested patent provide evidence, through references to scientific articles or through tests, that the intramammary compositions based on prednisolone in an amount above the customary dose actually display an immunosuppressive effect.

On the contrary, the prior art teaches that intramammary compositions containing 40 mg of prednisolone do not display an immunosuppressive effect (D2, Figure 3).

Documents D6 and D1 also teach the use of doses above 20 mg of prednisolone, without mentioning immunosuppressive effects.

Thus, pursuant to the case law of the Boards of Appeal, the claimed advantages which are mentioned by the patent Proprietor/applicant, over the closest prior art, but which are not supported by sufficient evidence, cannot be taken into consideration for determining the problem forming the basis of the invention and therefore for assessing inventive step (cf. T20/81, OJ 1982, 217; T181/82, OJ 1984, 401; T 124/84; T152/93; T 912/94; T 284/96; T 325/97; T 355/97; T 1051/97; T 1213/03).

By application of this established case law of the EPO, the technical problem of the contested

patent should therefore be redefined. It is that of providing an alternative composition with improved clinical effectiveness compared with the compositions which combine prednisolone with an antibacterial agent and which already exist on the market, as mentioned in paragraph [0012] of the contested patent.

Under these conditions, those skilled in the art, who know that it is known practice to combine an antibiotic and an anti-inflammatory (cf. contested patent, [0012]) and who are already aware of the products on the market containing prednisolone for intramammary infusions, would have carried out routine tests in order to find the most effective combination of active agents. They would quite naturally have come to the prednisolone/cephalosporin pair knowing, in particular, according to D4, D5 and D10, that cephalosporins are antibiotics of choice for treating mastitis by intramammary infusion in cows.

Regarding the dose of prednisolone envisaged, those skilled in the art, veterinary clinicians, would have envisaged, naturally and without an inventive step being involved, increasing the dose of prednisolone used in the reference products of the market in order to have a composition containing one of the best antibiotics (cephalosporin) and exerting an anti-inflammatory effect greater than those of the competition. Those skilled in the art would not have been dissuaded from increasing the dose of prednisolone used in the reference products of the market, knowing that they could go as high as 200 mg of prednisolone for a large animal according to D1 (column 4, line 11), i.e. 50 mg of prednisolone per unit dose if the animal's udder has four mammary organs (each mammary organ receiving one unit dose), such as a cow, for example.

Thus, for the reasons specified above, the subject matter according to Claim 1 of the invention in the contested patent is not inventive from the viewpoint of document D1 alone, given the knowledge of those skilled in the art.

D1 also describes the following features (the claim of the composition of which the subject matter relates to these technical features appears between parentheses):

- D1 describes that the cephalosporins that can be used include cephalosporin salts and derivatives (column 3, line 37) (Claims 2 to 5);
- D1 discloses prednisolone doses that can be used between 10 and 50 mg (column 4, line 15) (Claims 6 and 7);
- D1 discloses the presence of cephalosporin in effective doses which are implicitly included in an amount ranging from 10 to 500 mg (Claim 8).

Thus, Claims 2 to 8 lack an inventive step from the viewpoint of D1.

According to one particular method of preparation described in D1, the preparation of the pharmaceutical composition comprises the steps of mixing an oil (white petroleum, column 4, line 55) and suspending the cephalosporin and the prednisolone in an acceptable pharmaceutical vector.

Claim 9 lacks an inventive step from the viewpoint of D1.

Finally, it emerges from D1 that it discloses the use of a cephalosporin and of prednisolone for the manufacture of a medicament comprising at least 20 mg of prednisolone/unit dose for the treatment of mastitis in nonhuman mammals.

Claim 10 therefore lacks an inventive step.

Consequently, the claimed subject matter of the invention in Claims 1 to 10 is not inventive from the viewpoint of document D1 alone, given the knowledge of those skilled in the art.

3.2.2.B Pharmaceutical composition Claims 1 to 8 and use Claim 10

- Combination of document D6 with one of documents D10, D4 or D5.

Document D6 is a document from the Journal of Veterinary Medicine. This document, which constitutes the prior art closest to the patented invention under consideration herein, discloses, in its English abstract, on page 988, a pharmaceutical composition for intramammary infusion in nonhuman mammals, comprising 30 mg of prednisolone and a quinolone, enrofloxacin, in a pharmaceutically acceptable carrier. Enrofloxacin is an antibiotic, for the treatment of mastitis.

Starting from this document, an objective technical problem with which those skilled in the art are confronted is that of providing a composition comprising 30 mg of prednisolone capable of effectively treating mastitis, in particular in cases where quinolones display a reduced efficacy.

Document D10 compares the efficacies of cephalosporins and of quinolones, in the treatment of mastitis. It teaches, on page 510, column 1, lines 18-21, that broad-spectrum cephalosporins, such as cefquinome, have been approved for the treatment of mastitis in cattle. The comparative study shows, on page 551, that 11 to 18% of the pathogenic strains of

E. coli tested, capable of inducing mastitis, are resistant to the particular quinolone used in document D6, i.e., precisely enrofloxacin, but that, however, cefquinome is highly effective against all the strains tested.

Thus, on reading this document, those skilled in the art will have reason to replace the enrofloxacin contained in the composition according to D6 with cefquinome, and thus to achieve the composition according to the invention.

The additional features of Claims 4 to 7 follow obviously, either from the general knowledge of those skilled in the art, or from the prior art documents such as, in particular, D6 and D10.

The use which is the subject matter of Claim 10 differs from the teaching of each of documents D6 and D10 taken separately in that the antibiotic is a cephalosporin. This particular implementation of Claim 10 appears to be an obvious alternative to the teaching of each of documents D6 and D10.

As a result, the claimed subject matter of the invention in Claims 1, 4 to 7 and 10 is not inventive from the viewpoint of a combination of document D6 with document D10. It follows obviously from a combination of these documents.

Document D4 describes the use of cephalosporins for the treatment of mastitis in cows. It especially discloses the use of a first generation of cephalosporins, such as cephapirin, against gram-positive *cocci* (page 719, column 2, lines 43 to 50) and the use of a fourth generation of cephalosporins, such as cefquinome, with a greater efficacy over a broader range of organisms (page 720, column 1, last paragraph and column 2, first paragraph).

Given what has been stated above from the viewpoint of D6, it appears to be obvious to those skilled in the art, seeking to have a composition comprising an antibiotic and prednisolone, said composition being effective in the treatment of mastitis, to prepare a composition according to Claim 1 comprising in particular cephalosporins such as cephapirin or cefquinome and at least 20 mg/unit dose of prednisolone.

The additional features of Claims 2 to 7 follow obviously, either from the general knowledge of those skilled in the art, or from the prior art documents such as, in particular, D6 and D4.

The use which is the subject matter of Claim 10 differs from the teaching of each of documents D6 and D4 taken separately, in that the antibiotic is a cephalosporin. This particular implementation of Claim 10 appears to be an obvious alternative to the teaching of

each of documents D6 and D4.

The claimed subject matter of the invention in Claims 1 to 7 and 10 is not therefore inventive from the viewpoint of a combination of document D6 with document D4.

Document D5 describes, in particular, the efficacy of an intramammary composition based on 75 mg of cefquinome for treating mastitis caused by *Escherichia coli* in dairy cows (D5, page 319, "Treatment" paragraph, lines 4-18; page 321, Table 1; and page 322, "Discussion" paragraph, lines 6-11).

Thus, given what has been stated above from the viewpoint of D6, it appears to be obvious to those skilled in the art to prepare a composition according to Claim 1 comprising, in particular, cephalosporins such as cefquinome and at least 20 mg/unit dose of prednisolone.

The additional features of Claims 4 to 7 follow obviously, either from the general knowledge of those skilled in the art, or from the prior art documents such as, in particular, D6 and D5.

The use which is the subject matter of Claim 10 differs from the teaching of each of documents D6 and D5 taken separately, in that the antibiotic is a cephalosporin. This particular implementation of Claim 10 appears to be an obvious alternative to the teaching of each of documents D6 and D5.

The claimed subject matter of the invention in Claims 1, 4 to 7 and 10 is not therefore inventive from the viewpoint of a combination of document D6 with document D5.

- Combination of document D7 with one of documents D1 or D2.

Document D7 is a fundamental document to which those skilled in the art commonly refer. This document describes the pharmacology of anti-inflammatories in veterinary medicine, and in particular of glucocorticoids. D7 indicates, on page 1827, paragraph 4, that it is probable that "*certain side effects of steroids have been overestimated*". D7 indicates, in addition (page 1828, second paragraph), that, "*when the bacterial infection is responsible for an inflammatory reaction, steroids are commonly administered in combination with appropriate antibiotics*".

The objective technical problem to be addressed, starting from the compositions comprising a combination of steroids and of appropriate antibiotics according to document D7, consists in defining the amount of prednisolone that is suitable for the effective treatment of mastitis.

Document D1 discloses a pharmaceutical composition (column 1, lines 6 to 7) for intramammary administration (column 2, line 35) to a nonhuman mammal (see column 4, lines 10 to 20), comprising a cephalosporin (column 3, line 34), prednisolone (column 2, lines 1 to 2) and a pharmaceutically acceptable vector (column 3, lines 11 to 13), with a prednisolone concentration of at least 20 mg/unit dose (see column 4, line 11).

Thus, from the viewpoint of D1, those skilled in the art, who know that the side effects of steroids are probably overestimated, are encouraged to prepare a composition according to Claim 1 comprising, in particular, a higher dose of prednisolone, in particular at least 20 mg/unit dose, in combination with antibiotics such as cephalosporins, which are already widely known for their effect in the treatment of mastitis in nonhuman mammals (cf., in particular, the teaching of D4 as indicated in paragraph 2.2.1.5).

The additional features of Claims 6 and 7 follow obviously, either from the general knowledge of those skilled in the art, or from the prior art documents such as, in particular, D7 and D1.

The use which is the subject matter of Claim 10 differs from the teaching of each of documents D7 and D1 taken separately, in that the antibiotic is a cephalosporin and the anti-inflammatory is prednisolone. This particular implementation of Claim 10 appears to be an obvious alternative to the teaching of each of documents D7 and D1.

The claimed subject matter of the invention in Claims 1, 6, 7 and 10 is not inventive from the viewpoint of a combination of document D7 with document D1.

Document D2 discloses a pharmaceutical composition for intramammary infusion in nonhuman mammals, comprising 40 mg of prednisolone in a pharmaceutically acceptable carrier (Table 1, lines 4 to 7).

Given what has been stated above from the viewpoint of D7, it is therefore obvious for those skilled in the art, by virtue of routine experiments, to produce a composition containing an optimum concentration of prednisolone according to Claim 1, i.e. comprising in particular at least 20 mg/unit dose of prednisolone.

The additional features of Claims 6 and 7 follow obviously, either from the general knowledge of those skilled in the art, or from the prior art documents such as, in particular, D7 and D2.

The use which is the subject matter of Claim 10 differs from the teaching of each of documents D7 and D2 taken separately, in that the antibiotic is a cephalosporin and the anti-inflammatory is prednisolone. This particular implementation of Claim 10 appears to be an obvious alternative to the teaching of each of documents D7 and D2.

The claimed subject matter of the invention in Claims 1, 6, 7 and 10 is not inventive from the viewpoint of a combination of document D7 with document D2.

- Combination of document D11 with one of documents D1, D2 or D6.

Document D11 is the technical sheet for the product Cephaguard LC, which is a pharmaceutical product, authorized since 2001 in particular in Great Britain, for the treatment of mastitis caused by *E. coli* (point 4) in cows (point 3). This product is in the form of a syringe for intramammary use (point 6.4). It comprises 75 mg of cefquinome sulphate as active ingredient, per unit dose (point 2).

The objective technical problem to be addressed by those skilled in the art, starting from the compositions comprising cefquinome according to document D11, consists in determining how to reduce the inflammation in cows suffering from mastitis.

The solution naturally envisaged consists in combining a corticosteroid such as prednisolone (accepted in the contested patent in paragraph [0005]).

Document D1 discloses a pharmaceutical composition (column 1, lines 6 to 7) for intramammary administration (column 2, line 35) to a nonhuman mammal (see column 4, lines 10 to 20), comprising a cephalosporin (column 3, line 34), prednisolone (column 2, lines 1 to 2) and a pharmaceutically acceptable vector (column 3, lines 11 to 13), with a prednisolone concentration of at least 20 mg/unit dose (see column 4, line 11).

D1 discloses, in addition, the prednisolone concentrations to be administered as a function of the animals to be treated (column 4, lines 1 to 27).

Given what has been stated above from the viewpoint of D1, it is obvious for those skilled in the art to prepare a composition according to Claim 1 comprising, in particular, cephalosporins such as cefquinome sulphate and an appropriate dose of prednisolone, i.e. at least 20 mg/unit dose.

The additional features of Claims 4 to 7 follow obviously, either from the general knowledge of those skilled in the art, or from the prior art documents such as, in particular, D11 and D1.

The use which is the subject matter of Claim 10 differs from the teaching of each of documents D11 and D1 taken separately, in that prednisolone is added as anti-inflammatory. This particular implementation of Claim 10 appears to be an obvious alternative to the teaching of each of documents D11 and D1.

The claimed subject matter of the invention in Claims 1, 4 to 8 and 10 is not inventive from the viewpoint of a combination of document D11 with document D1.

Document D2, for its part, discloses a pharmaceutical composition for intramammary infusion in nonhuman mammals, comprising 40 mg of prednisolone in a pharmaceutically acceptable carrier (Table 1, lines 4 to 7).

Thus, by combining D11 with D2, it is obvious for those skilled in the art to prepare a composition according to Claim 1 comprising, in particular, cephalosporins such as cefquinome sulphate and an appropriate dose of prednisolone, i.e. at least 20 mg/unit dose.

The additional features of Claims 4 to 8 follow obviously, either from the general knowledge of those skilled in the art, or from the prior art documents such as, in particular, D11 and D2.

The use which is the subject matter of Claim 10 differs from the teaching of each of documents D11 and D2 taken separately, in that prednisolone is added as anti-inflammatory. This particular implementation of Claim 10 appears to be an obvious alternative to the teaching of each of documents D11 and D2.

The claimed subject matter of the invention in Claims 1, 4 to 8 and 10 is not inventive from the viewpoint of a combination of document D11 with document D2.

Document D6 discloses, on page 988, a pharmaceutical composition for intramammary infusion in nonhuman mammals, comprising 30 mg of prednisolone and enrofloxacin, in a pharmaceutically acceptable carrier.

Similarly, by combining D11 with D6, it is obvious for those skilled in the art to prepare a composition according to Claim 1 comprising, in particular, cephalosporins such as cefquinome sulphate and an appropriate dose of prednisolone, i.e. at least 20 mg/unit dose.

The additional features of Claims 4 to 8 follow obviously, either from the general knowledge of those skilled in the art, or from the prior art documents such as, in particular, D11 and D6.

The use which is the subject matter of Claim 10 differs from the teaching of each of documents D11 and D6 taken separately, in that prednisolone is added as anti-inflammatory. This particular implementation of Claim 10 appears to be an obvious alternative to the teaching of each of documents D11 and D6.

The claimed subject matter of the invention in Claims 1, 4 to 8 and 10 is not inventive from the viewpoint of a combination of document D11 with document D6.

- Combination of document D3 with documents D2 and D4.

Document D3 teaches us a composition comprising an antibiotic and a corticosteroid (prednisolone) for treating the mammary glands of cattle (see abstract and on page 341, column 1, paragraph 2). D3 also discloses the use of sterile water as diluent for 250 mg of dihydrostreptomycin as antibacterial agent, and 10 mg of prednisolone (page 342, column 1, paragraph 6) injected into the teat of the cows (see on page 342, column 2, paragraph 1).

Document D2, for its part, discloses a pharmaceutical composition for intramammary infusion in nonhuman mammals, comprising 40 mg of prednisolone in a pharmaceutically acceptable carrier (Table 1, lines 4 to 7).

Finally, document D4 describes the use of cephalosporins for the treatment of mastitis in cows. It suggests especially the use of a first generation of cephalosporins such as cephapirin against gram-positive cocci (page 719, column 2, lines 43 to 50) or the use of a fourth generation of cephalosporins, such as cefquinome, with greater efficacy over a broader range of organisms (page 720, column 1, last paragraph and column 2, first paragraph).

Thus, given that D3 teaches a composition of prednisolone and of an antibacterial agent, that document D2 discloses an effective dose of prednisolone and that document D4 discloses the use of cephalosporins as potential antibacterial agents, those skilled in the art would have been prompted to combine these three prior art teachings so as to obtain an effective therapeutic composition such as that claimed in Claim 1.

The additional features of Claims 2 to 7 follow obviously, either from the general knowledge of those skilled in the art, or from the prior art documents such as, in particular, D3, D2 and D4.

The use which is the subject matter of Claim 10 differs from the teaching of each of documents D3, D2 and D4 taken separately, in that the antibiotic is a cephalosporin. This particular implementation of Claim 10 appears to be an obvious alternative to the teaching of each of documents D3, D2 and D4.

The claimed subject matter of the invention in Claims 1 to 7 and 10 is not inventive from the viewpoint of a combination of document D3 with documents D2 and D4.

- Combination of document D7 with documents D2 and D4.

Given that D7 teaches a combination of steroids and of an antibacterial agent (page 1828, second paragraph), that document D2 discloses an effective dose of prednisolone and that document D4 discloses the use of cephalosporins as potential antibacterial agents, those skilled in the art would have been prompted to combine these three prior art teachings so as to obtain a therapeutic composition according to Claim 1 comprising, in particular, a higher dose of prednisolone, in particular at least 20 mg/unit dose, in combination with antibiotics such as cephalosporins.

The additional features of Claims 2 to 7 follow obviously, either from the general knowledge of those skilled in the art, or from the prior art documents such as, in particular, D7, D2 and D4.

The use which is the subject matter of Claim 10 differs from the teaching of each of documents D7, D2 and D4 taken separately, in that the antibiotic is a cephalosporin. This particular implementation of Claim 10 appears to be an obvious alternative to the teaching of each of documents D7, D2 and D4.

The claimed subject matter of the invention in Claims 1 to 7 and 10 is not inventive from the viewpoint of a combination of document D7 with documents D2 and D4.

Claims 1 to 8 and Claim 10 of the contested patent do not therefore meet the requirements of EPC Article 56.

3.2.2.C **Process Claim 9**

The subject matter of Claim 9 relates to a process for preparing a pharmaceutical composition according to Claims 1 to 8, comprising the steps of mixing an oil and optionally additives and

suspending the cephalosporin and the prednisolone in a carrier or a support.

- Combination of document D1 considered alone or in combination with D8.

Document D8 describes the excretion of prednisolone in cattle after intramammary administration of products containing prednisolone. It describes in particular a composition containing prednisolone in groundnut oil (page 1577, column 1 at the end).

Thus, the combination of D1 with D8 suggests and gives reason to those skilled in the art, starting from D1, to mix an oil (and optionally additives) and to suspend the cephalosporin and the prednisolone in a pharmaceutically acceptable vector, as is claimed in Claim 9.

Thus, given what has been stated above from the viewpoint of D1, it is obvious for those skilled in the art to carry out the invention according to the process described in Claim 9.

It follows from the above that the subject matter of Claim 9 does not involve an inventive step; this claim of the contested patent does not meet the requirements of EPC Article 56.

4. Conclusion:

The above analysis demonstrates that patent EP 1 585 497 B1 fails to comply with all the requirements of patentability of the EPC and should therefore be revoked in its entirety.